

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N° 196

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis MEHEUT-FERRON

Né le 18 Juin 1921, à Tremblay (Ille-et-Vilaine)

Présentée et soutenue publiquement le 5 mars 1951

**L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES
SUR LES ANÉMIES HÉMOLYTIQUES**

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Louis MEHEUT-FERRON

Né le 18 Juin 1921, à Tremblay (Ille-et-Vilaine)

Présentée et soutenue publiquement le 5 mars 1951

**L'ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES
SUR LES ANEMIES HEMOLYTIQUES**

Président : M. H. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
{ Hôtel-Dieu	CADENAT (F.)
{ Saint-Antoine	MONDOR (H.)
{ Salpêtrière	QUENU (J.)
{ Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	DONZELOT (E.)
Clinique de cardiologie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONOD (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	BERNARD (E.)
Clinique de la tuberculose	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	DEBRE (R.)
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	FUNCK-BRENTANO
Clinique gynécologique	BENARD (H.)
Cliniques médicales	LAROCHE (G.)
{ Hôtel-Dieu	MOREAU (R.)
{ Bichat	LIAN (C.)
{ Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
{ Pitié	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	LANTUEJOL (P.)
Clinique médicale propédeutique	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Tarnier	VELTER (E.)
{ Baudelocque	AUBIN (A.)
{ Port-Royal	
Clinique ophtalmologique	RICHEL (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUIYER (C.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile	DECHAUME (M.)
Clinique rhumatologique	SENEQUE (J.)
Clinique stomatologique	CHABROL (E.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale	GIROUD (A.)
Clinique urologique	MOUQUIN (M.)
Embryologie	CHAMPY (C.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY (M.)
Histologie	CATHALA (J.)
Génétique	JOANNON (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	DESOILLE (H.)
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	

Médecine légale	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie médicale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pharmacologie et matière médicale	
Physiologie	
Physique médicale	
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale	
Thérapeutique	

MM.	PIEDELIEVRE (R.)
	GAILLIARD (H.)
	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
	LAVIER (G.)
	LEMAIRE (A.)
	BARIETY (M.)
	DE GENNES (L.)
	HAZARD (R.)
	BINET (L.)
	STROHL (A.)
	DESGREZ (H.)
	MOULONGUET (P.)
	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.
Anatomie	{ CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch. DEBEYRE (J.) DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	{ Mlle GAUTHIER- VILLARS (P.) Pr. s. ch. BUSSER (F.)
Bactériologie	{ FASQUELLE (R.) NEVOT (A.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Chimie médicale	{ ETTORI (J.) Pr. s. ch. JAYLE (M.-F.) Pr. s. ch. SCHAPIRA (G.)
Dermato-syphiligraphie	DEGOS (R.)
Histologie	{ BULLIARD (H.) Pr. s. ch. COUJARD (R.) DESCLAUX (P.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)
Hygiène	{ BOYER (J.) DEPARIS (M.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) GAULTIER (J.)
Neurochirurgie	N...
Neurologie	{ SEZE (S. DE) GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.)
Obstétrique	{ MERGER (R.) RAVINA (J.) VARANGOT (J.)
Ophthalmologie	{ OFFRET (G.) DESVIGNES (P.)
Oto-rhino-laryngologie	{ HALPHEN (E.) Pr. s. ch. MADURO (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.)
Parasitologie coloniale ff	CHABAUD
Pathologie chirurgicale	{ ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	{ HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LEGER (L.) OLIVIER (Cl.) PADOVANI (P.) POILLEUX (M.) ROUX (M.) RUDLER (J.-C.) VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale	MERKLEN (P.)
Pathologie médicale	{ BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DECOURT (J.) DOMART (A.) DREYFUS (G.) FAUVERT (R.) HAMBURGER (J.) KOURILSKY (R.) MAURIC (G.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.)
Pédiatrie	{ LAPLANE (R.) MARIE (J.) LEVY (Mlle J.) Pr. s. ch. CHEYMOL (J.-H.)
Pharmacologie	{ BARGETON (D.) PARROT (J.-L.)
Physiologie	{ DOGNON (A.) Pr. s. ch. DJOURNO (A.) GOUGEROT (L.)
Physique médicale	
Psychiatrie	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Thérapeutique	PERRAULT (M.) chargé d'enseign.
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

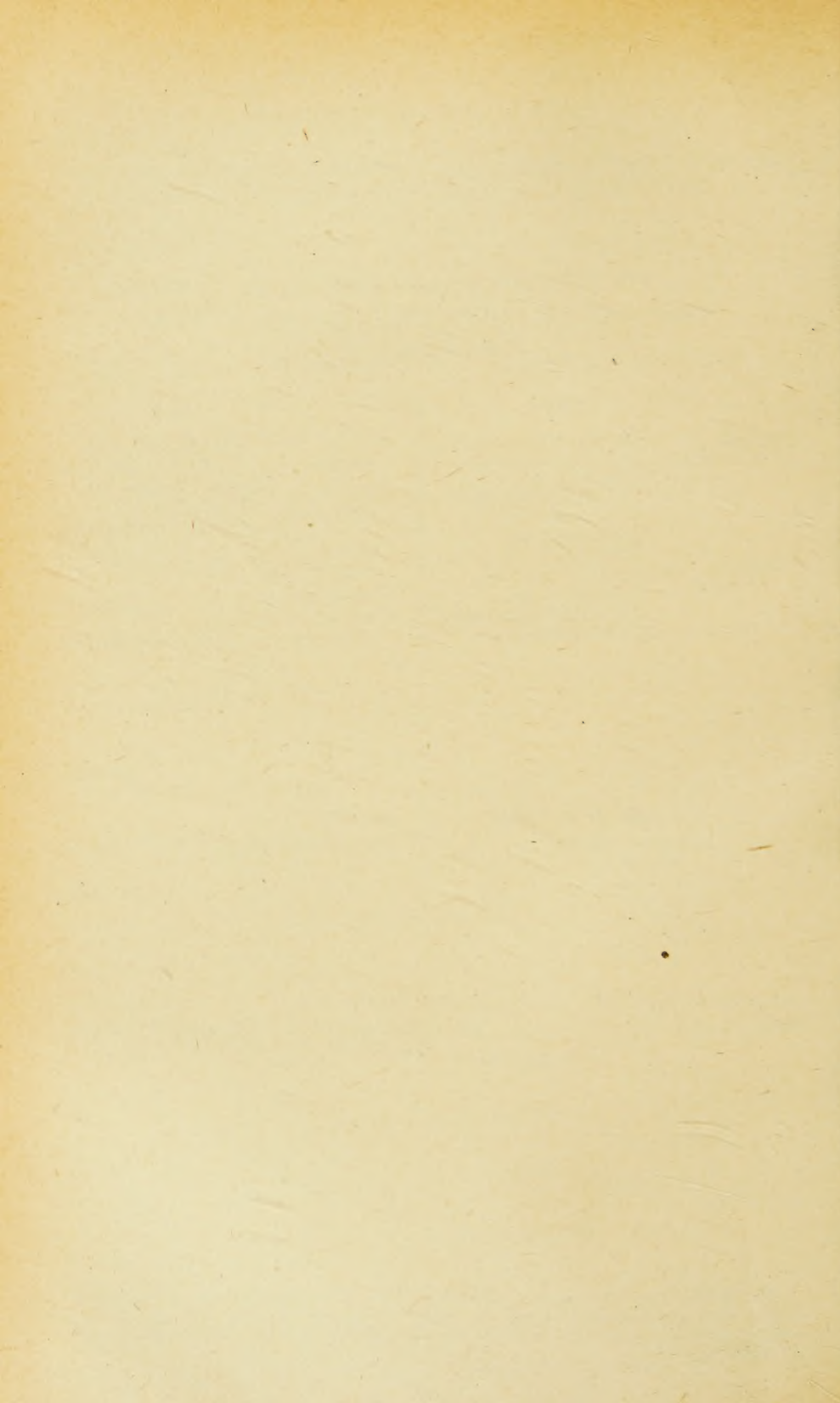
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.) LENEGRE (J.)	Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.) ECALLE (G.) LACOMME (M.)
		Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique O.R.L.	
		Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)

	MM.
Secrétaire de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	Miles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE ADOPTIF

EMILE FERRON

En témoignage de toute ma gratitude.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

En témoignage de mon profond amour filial.

A MA MERE

*Faible gage de ma reconnaissance
et de ma vive affection.*

A MA FILLE

A MES FRERES ET SŒUR

A MON BEAU-FRERE
LE DOCTEUR JEAN PREAUX

A MON AMI
LE DOCTEUR PIERRE CHEMINEL

A TOUS LES MIENS
PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique de l'Hôtel-Dieu

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
notre jury de thèse.*

En hommage respectueux.

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'ictère hémolytique par CHAUFFARD, nos connaissances sur les anémies hémolytiques ont fait des progrès considérables et la lecture des travaux d'ensemble consacrés à ce type particulier d'hémopathies démontre clairement la multiplicité des notions physio-pathologiques que permet de dégager leur étude.

On réunit, à l'heure actuelle, sous le nom d'anémies hémolytiques toutes les formes d'anémie qui se caractérisent par la coexistence d'une destruction considérablement accrue d'éléments de la série érythrocytaire, et d'un effort régénératif non moindre des centres hématopoiétiques. Cette définition établit une barrière entre les anémies hémolytiques définies ci-dessus et les anémies, telles que la maladie de Biermer, où l'hémolyse accrue existe bien, mais où l'effort de régénération fait défaut.

La distinction que nous venons de signaler a été encore précisée lors des derniers congrès d'hématologie et certains auteurs ont proposé de compléter la dénomination d'anémies hémolytiques par le terme « régénératives », pour signaler d'emblée l'un des caractères majeurs de cette affection.

Le nombre des syndromes hémolytiques qui rentrent dans le cadre ainsi tracé est considérable et les étiologies à envisager ne sont pas moins nombreuses. Certaines d'entre elles — nous faisons allusion aux

anémies hémolytiques d'origine sérologique — ont fait l'objet d'un nombre considérable de publications récentes et l'intérêt pratique considérable de la notion de facteur Rh justifie amplement cette riche moisson de travaux. Les autres formes d'anémies hémolytiques, quoique plus rares et moins directement reliées à la pratique médicale quotidienne, n'en possèdent pas moins un intérêt physio-pathologique certain.

Il nous a donc paru intéressant de passer en revue certaines parmi les acquisitions récentes sur les anémies hémolytiques, en insistant moins sur les particularités cliniques que sur des données d'ordre biochimique et physio-pathologique, telles qu'elles se dégagent des rapports et communications présentées aux congrès d'hématologie récents (Paris, 1948 — Montreux, 1949).

LES CARACTERES GENERAUX DES ANEMIES HEMOLYTIQUES

Comme nous l'avons rappelé, le tableau clinique et hématologique des anémies hémolytiques est dominé par l'association d'une destruction accrue d'hématies dans le sang circulant et d'une néoformation non moins intense d'éléments érythrocytaires dans les centres hémapoïétiques.

La conséquence immédiate de ces phénomènes est une diminution considérable de la durée de vie moyenne du globule rouge. Des recherches déjà anciennes, reposant sur l'étude des réticulocytes et sur celle des pigments tétra-pyrroliques éliminés par l'urine et les matières fécales, ont conduit à attribuer une durée de cent à cent cinquante jours à l'hématie normale. Ces chiffres viennent d'être confirmés par l'étude du sort que subissent des hématies marquées au moyen d'un isotope radioactif. Or, dans les anémies hémolytiques, cette durée de vie est considérablement diminuée et peut tomber à quelques jours.

Une autre conséquence immédiate de cette hyperdestruction de globules rouges est l'accroissement de la teneur de l'organisme en pigments d'origine hématurique.

Les modifications de la couleur des urines au cours des syndromes hémolytiques sont bien connues des cliniciens. L'étude spectrophotométrique démontre que l'augmentation concerne avant tout l'urochrome B,

l'uroérythrine et l'urobiline, c'est-à-dire des corps qui se forment par dégradation de la bilirubine. La bilirubine elle-même n'apparaît dans les urines que lorsque l'anémie hémolytique est associée à une lésion hépatique. De même, l'hémoglobine n'apparaît dans les urines que lorsque la destruction d'hématies prend une intensité considérable; c'est là la crise d'hémoglobinurie paroxystique bien décrite par les anciens cliniciens.

La contre-partie de cette hémolyse est représentée par une érythropoièse médullaire considérablement accrue. L'examen des frottis de moelle osseuse montre chez ces malades que le pourcentage total des cellules appartenant à la lignée rouge, normalement inférieur à celui des granulocytes, arrive à égaler ou même à dépasser ce dernier. L'examen du sang circulant suffit d'ailleurs pour démontrer cet accroissement de l'érythropoièse. En effet, les frottis traités par la technique au bleu de crésyl brillant prouvent que le nombre des réticulocytes a subi un accroissement considérable et on trouve couramment, sur les lames colorées au May-Grünwald-Giemsa, des hématies possédant des restes nucléaires, voire des globules rouges nucléés.

Dans la plupart des cas, l'hématopoièse reste cantonnée à la moelle osseuse. L'apparition de foyers hématopoiétiques anormaux dans d'autres organes survient parfois chez l'enfant. Chez l'adulte, cette éventualité doit toujours faire suspecter une anomalie maligne de l'érythropoièse, du type de la maladie décrite sous le nom d'érythrémie aiguë par DI GUGLIELMO.

Lorsque l'apport de matériaux servant à l'édification de cellules de la série rouge s'avère insuffisant, l'hyperactivité médullaire peut s'accompagner de troubles trophiques divers, et HEILMEYER (1949) explique ainsi les retards de croissance, les ulcères de jambe, les modifications du tégument que l'on rencontre parfois chez ces malades.

Une déficience momentanée de l'érythropoïèse se traduit chez ces sujets par une anémie aiguë et grave; ces anémies aiguës, que l'on peut mettre en parallèle avec l'agranulocytose aiguë, peuvent survenir à la suite d'incidents insignifiants, dépourvus du moindre retentissement sur l'hémogramme du sujet normal.

L'examen anatomique des viscères montre, chez ces malades, à côté de changements de structure liés au processus étiologique et sur lesquels nous n'avons pas à insister, des modifications qui relèvent du processus hémolytique et dont l'étude est faite, dans un travail récent, par NEUMARK (1950). Cet auteur insiste, à propos de quatre observations personnelles, sur la teinte jaune de la peau et des yeux, dont l'origine est évidente. Il existe toujours une splénomégalie importante et le foie participe au processus. Les poids que signale NEUMARK à propos de ses quatre cas sont : 3.000 g, 1.600 g, 1.800 g et 1.900 g. Il existe donc une marge de variation importante, mais le poids de l'organe est supérieur à la normale dans tous les cas, et ce fait est en accord avec l'hépatomégalie nette à l'examen clinique. Une autre constatation que les données cliniques permettent évidemment de prévoir, est l'augmentation d'étendue que présente la moelle osseuse hémato-poïétique. La cavité des os longs est occupée par une moelle dense, où les parties adipeuses ont pratiquement disparu, l'ensemble étant coloré en rouge intense. Les travées osseuses intramédullaires peuvent être diminuées et même la couche corticale des os peut être réduite. Le diploë des os plats du crâne peut subir une augmentation considérable et on y trouve toujours une moelle rouge, très active.

Quant aux modifications histologiques, la réaction érythroblastique de la moelle osseuse est en accord avec les données que fournit le myélogramme. Le foie est remarquable par l'augmentation de la teneur en pig-

ment ferrugineux. Dans la rate, on constate une congestion intense de la pulpe et une accumulation importante de pigment ferrugineux. Des phénomènes de nécrobiose (nodules de Gandy-Gamma) existent dans certains cas. Une hyperplasie réticulaire peut également exister au niveau de la rate. Les lésions rénales semblent plus discrètes et moins fréquentes.

LE MECANISME DE L'HEMOLYSE AU COURS DES ANEMIES HEMOLYTIQUES

L'hyperdestruction de globules rouges au cours des processus morbides désignés sous le nom d'anémies hémolytiques peut relever de mécanismes divers. D'après HEILMEYER (1950) dont nous adoptons la classification, il peut s'agir des mécanismes suivants :

- destruction d'hématies dans le sang circulant;
- destruction de globules rouges par intervention de la rate;
- destruction d'hématies par phagocytose;
- destruction d'hématies par fragmentation.

La destruction de globules rouges dans le sang circulant survient au cours de toute une série d'intoxications. A part cette hémolyse toxique, des infections diverses (paludisme, streptococcies, etc.) peuvent donner lieu à une hyperdestruction d'hématies. Une hémolyse accrue peut survenir à la suite de brûlures étendues. D'autre part, les facteurs mécaniques qui ont été négligés par tous les auteurs classiques, peuvent représenter une cause importante d'hémolyse et les chercheurs actuels accordent à la résistance mécanique des hématies une grande importance.

En effet, la traversée des capillaires impose aux hématies des déformations considérables et on conçoit

que des globules rouges anormaux ou vieillis, dont la membrane est altérée, puissent éclater à ce moment. L'importance de ce facteur résulte clairement d'une remarque d'HEILMEYER, qui souligne le fait que chaque hématie traverse deux fois par minute un réseau capillaire.

Aussi, la tendance actuelle vise à remplacer la mesure classique de la résistance osmotique des hématies par celle de leur résistance mécanique. Même si l'opinion suivant laquelle l'éclatement lors de la traversée d'un capillaire représente la mort normale de l'hématie dépasse la réalité, la mesure de la résistance mécanique, introduite en hématologie clinique par DAMESHEK, doit être considérée comme un test plus physiologique que la mesure de la résistance osmotique, puisque des variations de la pression osmotique de l'ordre de celles que l'on met en œuvre lors de l'épreuve classique d'hémolyse, n'interviennent certainement pas au sein de l'organisme.

L'étude de la résistance mécanique des hématies a donné quelques résultats intéressants. Les anémies hémolytiques congénitales s'accompagnent presque toujours d'une diminution de cette résistance et un phénomène du même ordre peut être mis en évidence dans beaucoup d'anémies hémolytiques acquises, en particulier dans celles qui surviennent sous l'action de facteurs sérologiques. Les faits qui correspondent à cette catégorie d'anémies hémolytiques semblent relever de lésions que les anticorps produisent au niveau de la membrane des érythrocytes. On connaît les travaux nombreux qui ont suivi la découverte des hémolysines par CHAUFFARD et TROISIER, ainsi que le rôle considérable qui revient aux variations de température dans leur action.

Mais les travaux des dernières années démontrent que les variations de pH peuvent intervenir dans les manifestations hémolytiques dues à des hémolysines.

L'étude systématique de ce facteur montre (HEILMEYER, 1943) que la plupart des hémolysines agissent dans les conditions normales, à un pH intermédiaire entre 7 et 8, mais que d'autres possèdent un optimum de pH situé beaucoup plus bas et que le milieu intérieur de l'organisme humain n'atteint que dans les états d'acidose ainsi qu'au cours du sommeil. La découverte d'une hémolysine dont le pH optimum se place vers 6 (HEILMEYER et WENGELER, 1943) chez un malade atteint de maladie de Marchiafava, vient d'être confirmée par DACIE, qui a pu réunir d'autres exemples du même genre. Il s'agit donc de la présence, dans le plasma de ces malades, d'une hémolysine qui ne devient active qu'en cas de baisse du pH sanguin, alors que les globules rouges eux-mêmes sont normaux.

Un autre cas d'influence du pH est représenté par une sensibilité particulière des hématies à tout accroissement de la concentration en ions hydrogène. Des cas en ont été également rapportés par DACIE et collaborateurs (1943).

L'intervention d'un trouble du fonctionnement splénique dans le déterminisme d'une hémolyse accrue a été envisagé depuis longtemps par les cliniciens. En 1935, HEILMEYER et ALBUS proposent la notion d'hyper-splénie hémolytique pour réunir l'ensemble de ces cas. Les recherches histologiques sur la structure fine du système vasculaire splénique ont d'ailleurs grandement contribué à éclaircir le mécanisme de l'action qu'exerce la rate sur les globules rouges. En effet, l'observation vitale de la circulation splénique montre (Mac KENZIE et collaborateurs) que le sang splénique quitte les artérioles et stagne dans la pulpe; les sinus veineux possèdent des fentes qui laissent passer les hématies normales, dont la forme est celle de disques, mais qui opposent une résistance plus grande au passage des sphérocytes. On comprend donc que ceux-ci stagnent plus longtemps dans la pulpe splénique. Les

numérations faites par EMMERSON et collaborateurs apportent d'ailleurs une confirmation éclatante : chez les malades atteints d'ictère hémolytique, le sang splénique est beaucoup plus riche en sphérocytes que celui des capillaires cutanés.

Il est démontré que le séjour au sein de la rate diminue d'autre part la résistance des hématies; le mécanisme de cette action n'est d'ailleurs pas encore élucidé et on pense que le phénomène décrit par BERGENHEM et FAHRAEUS pourrait jouer un rôle. Ces auteurs prouvent, en effet, que la stase dans un territoire circulatoire quelconque aboutit à la formation de lysolécithines, d'où gonflement des hématies et diminution de leur résistance. Les autres hémolysines peuvent exercer la même action sur les globules rouges et il y a sans doute lieu d'admettre que les facteurs spléniques ne sont pas les seuls à intervenir dans le déterminisme de l'ictère hémolytique congénital; la structure pathologique des érythrocytes prédispose ces cellules à l'action de l'hypersplénie.

Il existe cependant quelques cas d'ictère hémolytique d'origine exclusivement splénique, totalement guéris par la splénectomie.

Les anatomo-pathologistes connaissent depuis longtemps des aspects d'érythrophagocytose dans des éléments du système réticulo-histiocytaire, mais l'intervention de ce processus dans les anémies hémolytiques n'a été mis en évidence que par des recherches récentes. SCHUBOTHE et ALTMANN ont montré que ces images d'érythrophagocytose dans les cellules de Kupffer de la rate étaient particulièrement nombreuses au cours des anémies hémolytiques dues à la présence d'auto-agglutinines. L'érythroblastose du nouveau-né donne lieu à des images du même type et des considérations physico-chimiques incitent PONDER à émettre l'hypothèse suivant laquelle l'absorption d'anticorps à la

surface de l'hématie favoriserait la phagocytose. Les agglutinines agiraient donc comme des opsonines. On se trouverait en présence d'un phénomène identique à l'opsonisation de microbes par absorption de globulines.

Le dernier des mécanismes cités au début de ce chapitre est la fragmentation des globules rouges. Il s'agit d'un phénomène rare, qui traduit une altération très grave de la membrane érythrocytaire et que l'on n'observe guère que dans la maladie de Cooley.

LA CLASSIFICATION DES ANEMIES HEMOLYTIQUES

Les difficultés d'un classement rationnel des anémies hémolytiques sont grandes. En effet, les critères choisis peuvent être soit les particularités étiologiques, soit les mécanismes pathogéniques et, dans les deux cas, des affections voisines par certains traits peuvent être séparées. La grande majorité des auteurs modernes se rallient à la classification de YOUNG qui envisage le siège de l'anomalie et distingue ainsi des anémies hémolytiques corpusculaires et extra-corpusculaires. Les premières sont dues à une anomalie des hématies, les autres à une cause plasmatique.

Cette distinction peut être effectuée en pratique au moyen de la transfusion. En cas d'anémie hémolytique d'origine corpusculaire, des hématies transfusées et provenant d'un donneur sain se comporteront dans le sang du malade comme dans celui d'un sujet normal. Inversement, les hématies du malade montrent, dans le plasma sanguin d'un sujet normal, une durée de vie aussi brève que dans l'organisme dont elles proviennent. C'est le comportement inverse que l'on constate en cas d'anémie hémolytique à conditionnement extra-corpusculaire. L'anomalie porte sur le plasma, qu'elle soit toxique, sérologique ou autre. De ce fait, les hématies d'un sujet normal se comportent dans le plasma du malade comme les propres hématies de ce dernier et, si on les introduit dans le plasma d'un homme normal, elles se comportent comme des hématies normales.

I. — ANÉMIES HÉMOLYTIQUES
LIÉES A UN DÉFAUT DES HÉMATIES

Ce groupe est l'équivalent de ce que YOUNG appelle les anémies hémolytiques corpusculaires. Des entités cliniques très importantes doivent être rangées ici.

A. — *L'ictère hémolytique* ou anémie hémolytique sphérocytaire est la plus anciennement connue parmi les maladies hémolytiques. Dès sa description princeps, CHAUFFARD insista sur la fragilité globulaire, mais il fallut attendre les travaux d'ADLER et ceux de NAEGELI pour que fut mise en évidence la particularité essentielle des globules rouges chez les sujets atteints de maladie de Minkowski-Chauffard, la microsphérocytose.

Le sphérocyte est un globule rouge dont la hauteur est augmentée, le diamètre moyen étant diminué. L'hématie devient biconvexe et atteint, dans des cas rares, une forme sphérique parfaite. Le diamètre moyen de ces hématies descend donc au-dessous de 6 microns, leur hauteur dépasse 3 microns, mais le volume moyen reste sensiblement égal à la normale. Les modifications portent uniquement sur la surface et le terme de sphérocyte, que propose MALLARMÉ, est plus conforme à la réalité que celui de microsphérocyte.

Cette augmentation de la hauteur des hématies peut être évaluée par mensuration directe ou par calcul.

L'examen du sang, entre lame et lamelle, permet de reconnaître les sphérocytes et montre des anomalies dans la formation des rouleaux, qui sont irréguliers, courts et contournés. L'examen des lames colorées montre les sphérocytes sous forme d'hématies petites, rondes, plus foncées en leur centre qu'en leur périphérie. La coloration au bleu de crésyl brillant montre que les sphérocytes sont dépourvus de substance granulo-filamenteuse.

L'étude parallèle de la sphérocytose et de la résistance osmotique des hématies démontre l'existence d'un parallélisme net entre les deux phénomènes. La résistance globulaire est d'autant plus abaissée que le pourcentage des sphérocytes est plus grand. L'amélioration consécutive à la splénectomie porte également sur les deux anomalies.

L'importance de la sphérocytose dans l'ictère hémolytique est diversement appréciée par les auteurs.

Pour certains, la déformation des hématies représente le *primum movens* de la maladie. Il s'agirait d'une dystrophie génotypique, transmissible suivant les lois de l'hérédité et toutes les autres manifestations cliniques de l'anémie hémolytique sphérocytaire n'en seraient que les conséquences; l'augmentation du volume de la rate, l'anémie, l'ictère découleraient de la génodystrophie érythrocytaire.

Cette manière de voir, soutenue par NAEGELI, par DEBRÉ et LAMY, conduit à classer les cas atypiques, tardifs ou isolés comme des anomalies transmises suivant le mode récessif ou comme le résultat de mutations.

A cette thèse la dystrophie génotypique, cause première de la maladie, s'oppose une autre conception. En effet, l'examen de la moelle osseuse ne montre pas, chez ces malades, des anomalies de l'érythropoïèse pouvant expliquer l'anomalie de forme des hématies. La seule traduction de la maladie au point de vue de l'érythrogramme est l'hyperplasie érythroblastique considérable et bien connue. Cependant, les érythroblastes sont de type normoblastique et il n'existe aucune anomalie de maturation. Il n'existe de sphérocytes sur le myélogramme que dans la mesure où la moelle est mélangée de sang et on admet, avec DAMESHEK, que les hématies qui sortent de la moelle osseuse sont des macrocytes n'ayant pas la forme sphé-

rique. Celle-ci n'apparaît qu'à la suite d'un séjour dans le sang. Les sphérocytes sont donc à considérer, avec DACIE et collaborateurs, comme des cellules vieilles, dont la durée de vie n'excède pas une vingtaine de jours.

Des faits expérimentaux viennent à l'appui de cette manière de voir. En effet, l'injection de sérum hémolytique permet de reproduire, chez l'animal, les divers degrés de sphérocytose, depuis le globule simplement épaissi jusqu'au sphérocyte parfait. Ce dernier représenterait donc l'érythrocyte sur le point de subir l'hémolyse.

Il existe également des données cliniques qui cadrent mal avec la conception de l'ictère hémolytique, anomalie génotypique. Des cas d'ictère hémolytique acquis ont été rapportés et l'enquête étiologique a permis de les rapporter à des causes infectieuses ou toxiques. Les cas de CAROLI et LAVERGNE, ceux de MALLARMÉ sont très significatifs à cet égard et la disparition de l'anomalie chez certains malades parle dans le même sens.

Ces faits expliquent la faveur dont jouit, parmi les auteurs actuels, la conception suivant laquelle la sphérocytose serait le résultat d'une action exercée par les hémolysines sur les érythrocytes du sang circulant. La déformation sphérocytaire des anémies ne serait pas l'apanage exclusif de la maladie de Minkowsky-Chauffard et la transmission héréditaire de cette dernière affection porterait non pas sur les modifications de forme des hématies, mais sur un facteur hémolytique spécifique, dont l'origine splénique est à envisager.

Au point de vue du mécanisme, certains auteurs rangent d'ailleurs l'ictère hémolytique parmi les anémies hémolytiques mixtes, relevant à la fois de modifications globulaires et extraglobulaires.

B. — L'anémie à cellules falciformes est une maladie hémolytique, constitutionnelle et familiale, propre à la race noire. Elle est très rare dans les pays européens.

L'érythrocyte anormal qui caractérise cette affection a été désigné sous des noms divers : hématie falciforme (HERRICK, 1910), drépanocyte (HAHN et GILLEPSIE), méniscocyte (GRAHAM, PONDER). Il s'agit d'hématies allongées étroites, aux extrémités effilées; la plupart de ces cellules sont recourbées et peuvent avoir l'aspect d'une faux. Leur longueur peut aller jusqu'à 50 microns; elles sont très étroites. Le diamètre moyen des hématies qui accompagnent ces éléments anormaux est généralement supérieur à la normale.

L'hématie falciforme est orthochromatique; elle ne contient que rarement de la substance granulo-filamenteuse (WINTROBE). La forme particulière des hématies est très nette entre lame et lamelle; elle s'exagère même lorsque la préparation vieillit à l'abri de l'air. Les recherches d'EMMEL, de HAHN et GILLEPSIE, de PONDER ont montré que l'enrichissement du milieu en CO_2 et la diminution de sa teneur en oxygène favorisent la déformation, alors que l'oxygénation détermine le retour à la normale. Les phases de la transformation ont été suivies au microscope; la chaleur et la présence de certains micro-organismes dans le milieu l'accélèrent, le froid, l'accroissement de la concentration en hémoglobine la ralentissent.

Ces modifications de forme des hématies ne se produisent pas seulement *in vitro*. On peut les observer *in vivo* et l'intervention de la tension d'oxygène se traduit par la richesse plus grande en hématies falciformes du sang veineux. Le vol en haute altitude (HENDERSON), l'anesthésie (WINSOR et BURCH) déterminent un accroissement de leur pourcentage; l'administration d'oxygène est suivie du retour à la normale.

La résistance osmotique des hématies est accrue dans l'anémie à hématies falciformes.

Quant au mécanisme de cet état, il est démontré que l'anémie drépanocytaire est bien liée à une anomalie de constitution des hématies. L'examen de la moelle osseuse ne montre que des signes d'hyperplasie érythropoïétique; les hématies falciformes ne contiennent que rarement de la substance granulo-filamenteuse et on tend à les considérer comme étant des éléments vieillies. La transformation *in vitro* se fait d'autant plus rapidement que l'élément est plus riche en hémoglobine.

De toute façon, la falciformation se produit aussi bien dans le sérum du malade que dans celui d'un autre sujet ou dans une solution citratée; les lavages répétés ne modifient pas le phénomène et les hématies d'un sujet normal ne subissent jamais cette transformation si on les place dans le sérum du malade. La splénectomie n'a aucune action sur cette déformation des hématies; bien mieux, la rate subit une atrophie au cours de la maladie.

La falciformation est donc liée à un facteur intraglobulaire, en particulier à la constitution défectueuse du stroma (PONDER).

Les divers symptômes cliniques au cours de cette affection, en particulier la fièvre, la biligénie accrue et l'anémie sont considérées par certains auteurs (MURPHY, SHAPIRO) comme étant liées à la destruction des drépanocytes qui encombrant la lumière des vaisseaux. Mais d'autres hématologistes (SINGER et ROBIN) font remarquer qu'il existe des sujets ne possédant que les stigmates hématologiques de l'anémie à cellules falciformes, sans en présenter aucun signe clinique. Des expériences de transfusion croisée montrent que les hématies falciformes des sujets malades ont une durée de vie écourtée par rapport à celle des sujets ne pré-

sentant pas de manifestations cliniques de l'affection (CALLENDER et NICKEL).

On admet généralement que l'anémie à hématies falciformes n'existe que chez les sujets de race noire. Cas cas ont pourtant été décrits chez des blancs (ROSENFELD et PINCUS, COOLEY et LEE, MORRISON et SANWICK, PONTONI). Ces formes sont peut-être la conséquence d'un métissage.

Mais on a signalé, dans d'autres affections allant de pair avec une anémie grave, des déformations analogues des hématies. Il ne s'agirait cependant pas de véritables hématies falciformes, puisque leurs changements de forme n'obéissent pas aux facteurs physiques, comme le font les drépanocytes.

C. — *L'ovalocytose constitutionnelle* ou anémie hémolytique elliptocytaire est également une maladie constitutionnelle, familiale et héréditaire. L'histoire clinique et hématologique de cette affection a été récemment reprise par GUASCH (1949), qui la considère comme étant bien plus rare que l'ictère hémolytique.

On convient de considérer comme elliptocytes toutes les hématies dont le grand diamètre dépasse le petit d'au moins 2 microns. Certains auteurs expriment l'importance de cette différence entre les deux diamètres par les termes ovalocyte, elliptocyte et bactériocyte. D'autres préfèrent caractériser le degré de déformation par l'indice d'excentricité. Dans cette affection, le volume moyen des érythrocytes anormaux est réduit; l'épaisseur moyenne peut être normale ou diminuée. La teneur en hémoglobine est normale.

Les elliptocytes sont des hématies orthochromatiques adultes. Certains contiennent des restes de substance granulo-filamenteuse, d'autres en sont totalement dépourvus. La cupule centrale de l'elliptocyte est peu marquée.

La détection des elliptocytes est plus facile dans le sang frais que dans le sang sec et fixé; tous les auteurs sont d'ailleurs d'accord pour admettre que la technique d'étalement et de séchage des frottis peut modifier le pourcentage des elliptocytes.

Les solutions salines isotoniques ne déterminent aucune modification de la forme des elliptocytes. Ces éléments se plissent dans les solutions hypertoniques, mais conservent leur forme générale. En solution hypotonique, ils ont tendance à redevenir circulaires. Contrairement à ce qui se passe dans le cas des hématies falciformes, la tension d'oxygène n'exerce aucune action sur ces déformations.

La résistance osmotique de ces éléments serait supérieure à la normale.

Quant au lieu d'apparition de cette déformation, on retrouve à propos de l'ovalocytose des faits déjà signalés lors de l'énoncé des conceptions actuelles sur l'ictère hémolytique et sur l'anémie à cellules falciformes. Le myélogramme des malades atteints d'ovalocytose présente bien l'hyperplasie érythropoïétique caractéristique de toutes les anémies hémolytiques, mais cette hyperplasie est de type normoblastique et tous les normoblastes sont régulièrement arrondis. Les réticulocytes du sang circulant sont ronds et il est permis d'admettre que la déformation se manifeste uniquement sur des hématies adultes, dont la durée de vie moyenne serait d'ailleurs notablement plus courte que celle de l'hématie normale (moins de trente jours d'après l'estimation de VISCHER).

Le déterminisme de l'ovalocytose est encore obscur. Les elliptocytes ne sont pas modifiés par le séjour dans le plasma d'un sujet normal et les hématies normales ne subissent aucune modification dans le plasma d'un malade atteint d'ovalocytose.

Il ne faut évidemment pas confondre l'ovalocytose, maladie hémolytique familiale et constitutionnelle, avec

l'elliptocytose physiologique, qui peut exister chez tous les sujets normaux. Les traductions cliniques de l'ovalocytose sont d'ailleurs discrètes et on ne signale d'accidents anémiques que chez 10 pour 100 des sujets environ.

Il ne faut pas perdre de vue qu'une certaine elliptocytose peut exister en dehors de la génodystrophie ovalocytaire. On rencontre un pourcentage appréciable d'hématies elliptiques dans beaucoup d'anémies hypochromes.

D. — *La maladie de Cooley* est une anémie hémolytique constitutionnelle familiale et raciale, qui s'accompagne d'ailleurs de troubles graves de l'érythropoïèse et du métabolisme de l'hémoglobine, ainsi que de lésions du squelette sur lesquelles nous n'avons pas à insister ici.

Les déformations des hématies au cours de cette affection sont très diverses, mais l'élément caractéristique serait représenté par ce que WINTROBE appelle la « cellule-cible », c'est-à-dire une hématie présentant une périphérie foncée et une zone centrale décolorée, au centre de laquelle on distingue un corpuscule foncé. Cet aspect en « chapeau mexicain » apparaît très nettement sur les préparations ayant subi l'ombrage au moyen de vapeurs métalliques. Les dimensions de la cellule et de ses diverses zones peuvent subir des variations importantes.

Ce sont des éléments fragiles qui tendent à se désagréger lorsqu'on les examine entre lame et lamelle, mais dont la résistance osmotique est cependant accrue (WINTROBE).

Cette déformation de l'hématie est considérée par la plupart des auteurs actuels comme étant le résultat d'une altération constitutionnelle de la structure physico-chimique; certains hématologistes pensent que la

membrane est trop développée pour le contenu trop pauvre en hémoglobine; d'autres soutiennent que le stroma de ces hématies est incapable de fixer le fer et l'eau. WINTROBE aurait réussi l'obtention de « cellules-cibles » *in vitro*, en suspendant des hématies dans du sérum hypertonique.

La splénectomie, qui améliore les manifestations cliniques, semble dépourvue d'action sur les stigmates hématologiques.

E. — *L'anémie de Marchiafava* est caractérisée hématologiquement par une diminution de la résistance des hématies aux acides. L'hémolyse dans le sang circulant peut être continue, mais elle s'exagère en général au cours du sommeil. L'acidose que déterminent les poussées fébriles intercurrentes peut être suivie d'un accroissement considérable de l'hémolyse, dont les signes cliniques deviennent alors évidents.

II. — ANÉMIES HÉMOLYTIQUES D'ORIGINE EXTRAGLOBULAIRE

(*anémies extracorporelles de Young*)

Ce groupe, très vaste, comprend toutes les anémies hémolytiques survenant chez des sujets dont les globules rouges sont normaux.

Certaines de ces anémies sont bien connues grâce à de nombreuses recherches cliniques et expérimentales. On connaît un grand nombre d'anémies hémolytiques toxiques; le type même de cette anémie hémolytique toxique est l'hémolyse expérimentale que l'on réalise au moyen d'injections de phénylhydrazine.

D'autres anémies hémolytiques peuvent être déterminées par des toxines microbiennes. Nous avons cité ci-dessus le cas du paludisme et celui de certaines infections streptococciques.

Les brûlures peuvent être une cause d'hémolyse.

Mais ce sont les anémies hémolytiques conditionnées par des modifications sérologiques qui ont donné lieu au plus grand nombre de publications récentes. Nous laissons de côté l'importante question des anticorps appartenant aux systèmes A-B-O et Rh, qui sont responsables des accidents transfusionnels et de l'érythroblastose fœtale. Il s'agit-là d'une question longuement traitée dans des ouvrages nombreux et dont la portée pratique considérable justifie l'intérêt passionné que lui ont porté les hématologistes de tous les pays.

D'autres anémies hémolytiques qui correspondent à cette catégorie sont dues à des anticorps que l'on convient de ranger sous le nom d'hémolysines. Depuis les recherches classiques de CHAUFFARD, le nombre de ces anticorps s'est considérablement accru et on en a distingué plusieurs catégories, mais il faut noter d'emblée que le même anticorps peut déterminer des manifestations cliniques différentes ; inversement, un même tableau clinique peut donc relever d'anticorps différents.

Les hémolysines et les hémagglutinines à froid ont été étudiées récemment par DACIE, par HEILMEYER et SCHUBOTHE, par TISCHENDORFF. Le fait principal qui se dégage de leurs études est la nécessité de complètement pour que l'hémolyse se produise ; une remarque fait par DACIE lors du congrès d'hématologie tenu à Montreux en 1949, montre d'ailleurs que, dans certains cas au moins, le mécanisme de l'hémolyse ne paraît pas strictement extraglobulaire, puisque les globules rouges de sujets normaux sont beaucoup moins sensibles à ces hémolysines que celles de malades atteints d'hémoglobinurie nocturne, à tel point que l'emploi de globules rouges provenant de ces malades permet la mise en évidence d'hémolysines même dans le plasma des sujets bien portants.

Des recherches nombreuses démontrent d'ailleurs l'existence d'anticorps incomplets, tels ceux qui ont été mis en évidence par LOUTIT et collaborateurs. Les infections joueraient un grand rôle dans le développement de ces immunisations.

Le classement des anémies hémolytiques liées à des mécanismes sérologiques repose, en somme, sur l'exploration sérologique complète du sujet bien plus que sur les modifications cliniques et hématologiques.

Un dernier type d'anémie hémolytique déterminée par des causes extraglobulaires est représenté par ce que HEILMEYER propose d'appeler l'hypersplénie. L'intervention de la rate dans le mécanisme de l'hémolyse a été mentionnée dans un chapitre précédent et l'existence d'anémies hémolytiques qui relèvent de ce mécanisme est démontrée par des observations cliniques indiscutables. Mais la rate exerce, en plus, une action freinatrice sur la moelle osseuse et l'association des deux phénomènes peut conduire à des crises anémiques très graves au cours des anémies hémolytiques. DAMESHEK et BLOOM en ont publié des exemples caractéristiques.

Cette hypersplénie pourrait être due, d'après HEILMEYER, à des infections ou à des facteurs constitutionnels.

A ces deux grandes catégories d'anémies hémolytiques, certains auteurs ajoutent un troisième type, celui des anémies hémolytiques mixtes, relevant à la fois de mécanismes globulaires et extraglobulaires. HEILMEYER va jusqu'à ranger l'ictère hémolytique dans cette catégorie d'anémies hémolytiques. Des expériences récentes, en particulier les résultats des transfusions croisées, démontrent cependant que le *primum movens* de l'affection réside bien dans un défaut constitutionnel des hématies. En effet, SCHRUMPF (1949) a pu pratiquer des expériences de transfusion croisée

entre un malade atteint de sphérocytose familiale et un sujet sain splénectomisé. Or, dans ces conditions, les sphérocytes subsistent dans le sang du sujet splénectomisé bien au delà de leur durée de vie normale. Cette expérience démontre donc l'intervention de la rate normale dans la destruction des sphérocytes et représente un argument de valeur en faveur du caractère globulaire de l'anomalie, soutenu par NAEGELI, par DEBRÉ et LAMY.

LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Si les connaissances sur le mécanisme des anémies hémolytiques ont fait des progrès considérables, dont certains ont été très succinctement indiqués dans les pages ci-dessus, il n'en est malheureusement pas ainsi des moyens de lutte contre ces affections.

Mis à part le cas des anémies hémolytiques relevant d'une incompatibilité Rh et des anémies hémolytiques toxiques, le médecin ne peut guère intervenir pour supprimer la cause du processus hémolytique. Une thérapeutique rationnelle et étiologique est donc l'apanage de certaines formes parmi les anémies hémolytiques.

Dans les autres cas, et tout particulièrement dans les anémies hémolytiques d'origine globulaire, ainsi que dans celles qui relèvent d'un mécanisme sérologique du type des hémolysines, on en est réduit à une thérapeutique symptomatique et palliative.

La splénectomie, dont l'utilité dans le traitement de la sphérocytose familiale n'a pas besoin d'être rappelée, donne de bons résultats dans un certain nombre de cas. Elle ne saurait cependant représenter une panacée universelle. Nous avons signalé ci-dessus son efficacité dans le traitement de l'anémie à hématies falciformes. Il doit paraître logique de la réserver aux cas où la participation splénique au processus hémolytique peut être démontrée.

CONCLUSIONS

On désigne, à l'heure actuelle, sous le nom d'anémies hémolytiques les états caractérisés par une destruction exagérée de globules rouges dans le milieu intérieur ainsi que par un hyperfonctionnement de l'érythropoïèse médullaire, destiné à compenser ce déficit en hématies. Cette définition élimine donc les états où l'hyperdestruction ne va pas de pair avec un accroissement de la régénération érythrocytaire.

Malgré leur nombre considérable et la diversité des facteurs étiologiques, les anémies hémolytiques se caractérisent par un certain nombre de caractères généraux.

La destruction exagérée des hématies a pour corollaire un raccourcissement plus ou moins considérable de leur durée de vie moyenne. Elle explique également l'accroissement de la teneur de l'organisme en pigments d'origine hématique, principalement en urochrome et en urobiline, dont l'élimination explique les modifications de couleur des urines. L'élimination urinaire d'hémoglobine ne survient que dans les crises aiguës d'hémolyse.

Une érythropoïèse très accrue, généralement cantonnée à la moelle osseuse, traduit l'effort compensateur de l'organisme.

Certaines des modifications anatomiques que l'on observe chez ces malades, telle l'extension de la moelle rouge à toute la cavité médullaire des os longs, l'aug-

mentation d'épaisseur du diploë des os du crâne, la spléno-hépatomégalie avec surcharge de pigment ocre sont également des conséquences du processus hémolytique.

Le mécanisme de la destruction globulaire au cours des anémies est assez divers. Dans certains cas, il s'agit d'une destruction dans le sang circulant, soit par hémolyse toxique, soit par traumatisme lors de la traversée des réseaux capillaires. D'autres fois, la destruction a lieu avant tout dans la rate, qui retient plus facilement les hématies dont la forme est anormale et qui en diminue la résistance par des mécanismes encore inconnus. Une troisième éventualité est l'englobement et la destruction d'hématies par des cellules appartenant au système réticulo-endothélial, en particulier par les cellules de Kupffer du foie; cette érythrophagie jouerait un rôle dans les anémies par hémolysines froides. Il peut s'agir enfin de fragmentation dans le sang circulant, fait assez rare et que l'on observe surtout dans certaines génodystrophies érythrocytaires.

Parmi les différentes classifications des anémies hémolytiques, la faveur des auteurs actuels va à celle qui distingue les processus relevant d'un mécanisme globulaire et ceux qui sont dus à des causes extra-globulaires.

La première catégorie comporte un certain nombre de dystrophies familiales, parmi lesquelles les plus importantes sont l'ictère hémolytique, l'anémie à hématies falciformes, l'elliptocytose familiale et la maladie de Colley. L'anémie de Marchiafava, liée à une résistance amoindrie des hématies à l'abaissement du pH, rentre également dans ce groupe.

Parmi les anémies hémolytiques d'origine extra-globulaire, certaines surviennent au cours d'intoxications, de certaines infections microbiennes, de brûlures étendues. D'autres relèvent d'un mécanisme sérologique

et c'est là que prennent place les accidents transfusionnels et la maladie hémolytique du nouveau-né, dont les rapports avec des incompatibilités A-B-O et Rh ont été soulignées par de très nombreuses recherches. A côté de ces faits, dont l'intérêt pratique est considérable, se placent les cas qui relèvent d'hémolysines ou d'héماغglutinines diverses. Les types cliniques ne permettent généralement pas la distinction entre les divers facteurs sérologiques et seule l'étude immunologique de chaque cas peut fournir les éléments de son classement.

Certaines des observations d'anémie hémolytique seraient à mettre en rapport avec un hyperfonctionnement splénique.

Un mécanisme mixte, globulaire et extraglobulaire, a été envisagé à propos de l'ictère hémolytique. Les expériences récentes sont en faveur de la conception classique, qui fait d'une altération globulaire le *primum movens* de la maladie de Minkowski-Chauffard.

Une thérapeutique causale des anémies hémolytiques est souvent impossible à l'heure actuelle; mises à part les médications symptomatiques, la seule ressource est le plus souvent la splénectomie, dont les indications se résument aux cas avec hyperfonctionnement de cet organe.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BENARD

Vu, et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- BERGENHEM et FAHRAEUS. — *Z. Exp. Med.*, 1936, 97, 555.
- CALLEDON et LOUTIT. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1946, 54, 755.
- CHAUFFARD et TROISIER. — *Sem. Méd.*, 1908, 28, 904.
- CRANE et ZETLIN. — *Ann. Int. Méd.*, 1945, 23, 882.
- DACIE. — *Blood*, 1949, 4, 928.
— *Le Sang*, 1950, 21, 193.
- DACIE, ISRAELS, WILKINSON. — *Lancet*, 1938, I, 479.
- DAMESNEK et BLOOM. — *Blood*, 1948, 3, 486.
- DAMESHEK et SCHWARTZ. — *New Engl. J. Med.*, 1938, 75, 218.
- DYKE et YOUNG. — *Lancet*, 1938, I, 817.
- EMMERSON, SHEN et CASTLE. — *J. Clin. Investig.*, 1946, 25, 922.
- FOY. — *J. Amer. Med. Assoc.*, 1945, 128, 1130.
- GASSER. — *Helv. Paed. Acta*, 1949, 4, 107.
- HEILMEYER. — *Le Sang*, 1950, 21, 105.
- HILL et HABERMANN. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1946, 31, 1053.
- LEDERER. — *Amer. J. Med. Sc.*, 1925, 170, 500.
- LOUTIT et MOLLISON. — *J. Path. and Bact.*, 1946, 58, 711.

MALLARMÉ. — *Le Sang*, 1950, 21, 89.

MAC KENZIE, WHIPPLE et WINTERSTEINER. — *Amer. J. Anat.*,
1941, 68, 397.

NEUMARK. — *Le Sang*, 1950, 21, 161.

PONDER. — *J. Gen. Physiol.*, 1950, 52, 313.

RACE. — *Nature*, 1944, 153, 771.

YOUNG et LAWRENCE. — *Arch. Internal Medicine*, 1946, 77, 151.